



Ebaluazio txosten osoa:

<http://www.euskadi.eus/eusko-jaurларitza/cevime/>



DAPAGLIFLOZINA

Frakzio-eiekzio kontserbatua eta zertxobait murriztua duen bihotz-gutxiegitasunean
Bai, baina...10 pazientetik 4k ez lituzkete inklusio-irizpideak beteko

Izen komertziala eta aurkezpenak:

▼ FORXIGA®, EDISTRIDE®
(ASTRAZENECA AB)
10 mg, 28 konprimatu (46,02 €)

Nahitaez deklaratu Laktosa anhidroa
beharreko eszipientea:

Medikamentua dispentsatzeko baldintzak: Mediku-errezeta

Ebaluazio-data: 2023ko azarora

Indikazio berriaren finantzaketa-data: 2023ko urria

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

10 mg-ko dapagliflozina (DAPA) baimenduta zegoen jada II motako diabetes mellitusa (DM2), giltzurruneko gaixotasun kronikoa (GGK) eta frakzio-eiekzio murriztutun bihotz-gutxiegitasuna (BG-EFm) (EBEF \leq % 40) tratatzeko, eta indikazioa zabaltzea baimendu da, BG kroniko sintomatikoa duten paziente heldu guztietara, baita EBEF $>$ % 40ko BGa duten pazienteetara ere.

DAPA eta enpagliflozina (EMPA) 2 motako sodio-glukosa kogarraiztailearen inhibitzaile (SGLT-2) bakarrak dira, eta indikazio baimendua dute helduen BG kroniko sintomatikoa tratatzeko.

DAPAk eiekzio-frakzio zertxobait murriztutun bihotz-gutxiegitasunean (BG-EFm) edo eiekzio-frakzio kontserbatutun bihotz-gutxiegitasunean (BG-EFk) (EBEF $>$ % 40) daukan efikazia DELIVER saiakuntza klinikoan ebaluatu da: ausazkotua, itsu bikoitzekoa, talde paraleloena eta plazebo bidez kontrolatua. Pazienteek inklusio-irizpide hauek bete behar zituzten: NYHA II-IV eta EBEF $>$ % 40, kardiopatia estrukturalaren ebidentziarekin eta NT-proBNParen maila handiarekin. Aldagai nagusi konbinatua BGa okerragotzeko lehen gertaerara (BGagatik ospitaleratzea edo BGagatik larrialdietara joatea) edo gertaera kardiobaskularragatik heriotzara bitarteko denbora izan zen, eta hau lortu zen: 0,82ko HRa (KT % 95: 0,73-0,92), alegia, AMA: % 3,1 eta TBK: 32 (KT % 95: 20-71), 28 hilabetera. Efectua klinikoki garrantzitsutzat jotzen da.

Emaitzek hau iradokitzen dute: DELIVER azterlanean, DAPAre onura BGagatik ospitaleratzeak murriztearen kontura lortzen da, batez ere (HR: 0,77; KT % 95: 0,67-0,89). Hilkortasun kardiobaskularrari dagokionez, estatistikoki ez zen alde nabarmenik egon DAPA eta plazeboaren artean (HR: 0,88; KT % 95: 0,74-1,05). Azpialdeen arabera analisia, onura ikusi zen, bai DM2a zuten pazienteetan, bai, halaber, ez zutenetan. Indikazio honetan, ez da aurkitu DAPAre eta EMPAre arteko konparazio zuzenik.

EBEF $>$ % 40ko BGa duten pazienteetan, DAPAre segurtasun-profila sendoa izan zen, EBEF \leq % 40dun BGa —DM2arekin zein gabe— zuten pazienteetan ikusitakoaren oso antzekoa, eta ez da sortu segurtasun-kezka berririk.

DAPA, sintomen, komorbilitateen eta arrisku kardiobaskularreko faktoreen kontrol optimoarekin batera, tratamendu-aukera bat da bihotz-gutxiegitasun hau duten pazienteentzat: BG-EFm edo BG-EFk (EBEF $>$ % 40), kardiopatia estrukturalarekin eta NT-proBNParen maila plasmatiko handiarekin. Nolanahi ere, populazio espezifiko batean aztertu da DAPA, eta DELIVER saiakuntzarako hasieran bildutako pazienteen % 60k soilik bete zituzten inklusio-irizpideak (baztertutako gehienek betetzen ez zituzten irizpideak, nagusiki, NT-proBNP mailari buruzkoak ziren). Horregatik, DAPAre efikaziari eta segurtasunari buruzko datuak ezin dira estrapolatu saiakuntza klinikoetan sartutako populazioez bestelakoetara. Saiakuntza klinikoetan NYHA IV klase funtzionaleko paziente gutxi izan denez (% 0,3), baliteke lortutako onura populazio talde horretara ez hedatzeko modukoa izatea.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintetako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEren bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaram.es>

Hobekuntza terapeutiko handia

Hobekuntza terapeutiko apala

ONA DA EGOERA KONKRETUETARAKO

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik

Ezin da Baloetsi: Informazio Urriegia

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Karnele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Leire Gil, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Mónica Martínez, Carmela Mozo, Isabel Porras, Guadalupe Rivero.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumenara dago web orrian edo eska daiteke lehen mailako Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Ebaluazio honetan Andaluzia, Gaztela eta Leon, Nafarroa eta Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordeak parte hartu dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea.

INDIKAZIOA^{12,15}

10 mg-ko DAPA baimenduta zegoen jada DM2a, GGK eta BG-EFm-a (EBEF \leq 40) tratatzeko, eta indikazioa zabaltzea baimendu da, BG kroniko sintomatikoa duten paziente heldu guztietara, baita EBEF $>$ 40ko BGa duten pazienteetara ere. Indikazioaren zabaltze hori da (BG-EFzm eta BG-EFk), hain zuzen ere, fitxa honen ebaluazio-helburua.

BGan, tratamendua finantzatuta dago pazienteek BG-EFm-a (EBEF \leq 40) dutenean eta ez daudenean kontrolatuta BG-EFm-a tratatzeko gomendatzen diren egungo terapiekin (AEBI edo ARA II, BBarekin eta MEA batekin konbinatuta, horiekiko intolerantzia edo kontraindikaziorik ez badute); finantzatuta dago, halaber, BG-EFzm eta BG-EFk (EBEF $>$ 40) eta NT-proBNP altua duten paziente sintomatikoak tratatzeko.

EKINTZA-MEKANISMOA ETA POSOLOGIA¹⁵

Ez dago argi zer mekanismoren bidez hobetzen duen DAPak BGa duten pazienteen pronostikoa; badirudi ez duela lotura zuzenik haren efektu hipogluzemiatzailearekin. DAPak modu selektiboan inhibitzen du SGLT-2a, eta neurrian handitzen du diuresi osmotikoa; horrek plasmabolumena eta bolumen estrabaskularra murriztea eta tentsio arteriala pixka bat jaistea eragingo luke. Horrek guztiak arindu egin ditzake aurreraga eta atzekarga bentrikularrak, eta ondorio onuragarria izan dezake bihotz-birmoldaketan.

Posologia: 10 mg/egun, elikagaiekin edo elikagaririk gabe. Ez dago dosia doitu beharrik adineko pazienteetan edo giltzurrun-gutxiegitasuna duten pazienteetan. Ez da gomendatzen IGe $<$ 25 ml/min duten pazienteak DAParekin tratatzeko hastea. Gibelego gutxiegitasun larriaren kasuan, eguneko 5 mg-ko hasierako dosia gomendatzen da (merkaturatu gabeko agerpena). 10 mg-ko konprimatuak ez dira zatitu behar.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA^{13,14}

DAPak BG-EFzm-an edo BG-EFk-n duen efikazia DELIVER saiakuntza klinikoan (III. fasea) ebaluatu da: ausazkotua, itsu bikoitzekoa, talde paraleloena eta plazebo bidez kontrolatua. Hauek izan ziren inklusio-irizpideak: NYHA II-IV klase funtzionala eta EBEF $>$ 40 izatea, kardiopatia estrukturalaren ebidentziarekin (ezker-bentrikuluko hipertrofia edo ezker-aurikularren handitzea) eta NT-proBNParen maila hauekin: NT-proBNP $>$ 300 pg/ml, fibrilazio aurikularrik gabe (FA), edo NT-proBNP $>$ 600 pg/ml, FArekin. Helburu nagusia izan zen ebaluatzea DAPak, terapia estandarrekin batera, nola eragiten duen heriotza kardiobaskularra izateko eta BGa okerragotzeko arriskuan.

6.263 paziente sartu ziren: % 56,1 gizonezkoak ziren (batez besteko adina: 71 urte); gehienak, arraza zurikoak (% 71), % 75,3 NYHA II klasean zeuden, % 45k DM2a zeukaten, % 42,2k FA, eta % 49k IGe $<$ 60 ml/min/1,73 m². EBEFaren mediana % 54koa izan zen, eta pazienteen % 18,4ri hobetu egin zitzaizen EBEFa (aurretik, EBEF % \leq 40 zeukaten). NT-proBNParen mediana 1.011 pg/ml izan zen. BGaren oinarritzko tratamenduari dagokionez, % 97,8k diuretikoa hartu zituzten (gehienetan, Henle lakioko diuretikoa); % 82,7k, BB bat; % 77,2k, AEBI/ARA-II/ARNI bat, eta % 42,6k, MEA bat.

Kanpoan utzi ziren, besteak beste, honako hauek zituzten pazienteak: IGe $<$ 25 ml/min/1,73 m²; kardiopatia infiltratiboak; DM1; hipotentsioa (TAS $<$ 95 mmHg), eta gertaera kardiobaskular larriak, aurreko 12 asteetan.

Aldagai nagusi konbinatua BGa okerragotzeko lehen gertaerara (BGagatik ospitaleratzea edo BGagatik larrialdietara joatea) edo gertaera kardiobaskularragatik heriotzara bitarteko denbora izan zen, eta hau lortu zen: 0,82ko HRa (KT % 95: 0,73-0,92), eta % 3,1eko AMA eta 32ko TBK (KT % 95: 20-71) (28 hilabeteko jarraipen-mediana). Onura DM2a zuten eta ez zuten pazienteen azpitaldean ikusi zen, eta azterlanaren lehen hilabeteetan mantendu egin zen.

BGagatik ospitaleratzeen gutxitzeak eragin handia du efektu horretan (HR: 0,77; KT % 95: 0,67-0,89). Hilkortasun kardiobaskularri dagokionez, estatistikoki ez zen alde nabarmenik egon DAPA eta plazeboaren artean (HR: 0,88; KT % 95: 0,74-1,05).

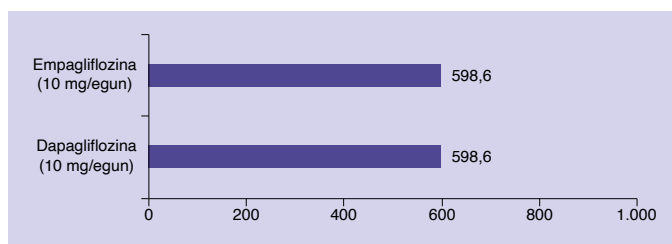
SEGURTASUNA¹³

EBEF $>$ 40ko BGa duten pazienteetan, DAParen segurtasun-profila sendoa izan zen, EBEF \leq 40dun BGa —DM2arekin zein gabe— zuten pazienteetan ikusitakoaren oso antzekoa, eta ez da sortu segurtasun-kezka berririk.

Gertaera kaltegarrien (GK) ehunekoa antzekoa izan zen DAPA-taldeetan eta plazebo-taldeetan; GK larrien proportzioa hau izan zen, hurrenez hurren: % 43,5 eta % 45,5. Bi taldeetan, BGarekin, pneumoniarekin eta COVID-19arekin lotutakoak izan ziren ohikoak. Ez zen alderik ikusi bi taldeen artean (DAPA vs. plazebo), honako kasu hauetan: gernubideetako infekzioen intzidentzia, bolumen-deplezioa, giltzurruneko GK larriak, giltzurrun-gutxiegitasun akutua, anputazio ez-traumatikoak, angina eze-gonkorra, miokardio-infartua edo edozein istripu zerebrobaskular.

Gertaera larriengatik tratamenduak eten behar izanaren ehunekoa antzekoa izan zen bi taldeetan (DAPA: % 13,6 vs. plazebo: % 15,5), eta arrazoia, gehienetan, BGaren okerragotzea izan zen. Gken ehunekoa handiagoa izan zen adin handieneko azpitaldeetan, eta hori koherentea da honekiko: azpitalde horietan, arrisku handiagoa izaten da bolumen-deplezioa izateko eta/edo giltzurrun-funtzioa narriatuta izateko, bai eta tratamenduan egoteko ere, diuretikoeekin eta antihipertentsiboekin.

TRATAMENDUAREN URTEKO KOSTUA (€)



Iturria: Nomenklatorra, 2024ko apirila.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA¹⁰⁻¹⁴

EMPA eta DAPA dira BG kroniko sintomatikoaren tratamendurako baimendutako indikazioa duten iSGLT-2ak. Ez da aurkitu DAParen eta EMPAren arteko konparazio zuzenik.

DELIVER azterlanean, BG sintomatikoa eta EBEF $>$ 40 duten pazienteetan, DAPak onura erakutsi du aldagai nagusi konbinatua: gertaera kardiobaskularragatik heriotza izan edo BGaren okerragotzea (ospitaleratzea edo larrialdietara joatea, BGagatik) gertatu bitarteko denbora (AMA: % 3,1; TBK=32, 28 hilabeteko jarraipen-mediana). Emaitza horiek klinikoki garrantzitsutzat jotzen dira, eta bat datoz EMPAK EMPEROR-Preserved azterlanean erakutsi duen onurarekin (AMA: % 3,3; TBK=31, 26,2 hilabeteko jarraipen-mediana, aldagai nagusi konbinaturako, DELIVER azterlanaren antzekoa, larrialdietara egindako bisitak sartu gabe).

Bi azterlanen emaitzek iradokitzen dute DAPA eta EMPAren onura BGagatik ospitaleratzeak murriztearen kontura izango litzatekeela nagusiki, eta ez da alde esanguratsurik aurkitu heriotza kardiobaskularri dagokionez.

DAPak BG-EFzm-an eta BG-EFk-n duen eragina DAPA-HF saiakuntzan BG-EFm-ari dagokionez ikusitako onura baino txikiagoa da (% 4,9ko AMA, plazeboarekiko, 18 hilabeteko jarraipen-mediana). Onura desberdin hori EMPArekin egindako saiakuntzetan ere ikusi zen.

Oso populazio hautatuan aztertu da DAPA, eta DELIVER saiakuntzan hasieran bildutako pazienteen % 60k soilik bete zituzten inklusio-irizpideak (baztertzeko arrazoia, kasuen % 82an, NT-proBNP mailarekin lotuta zegoen). Gainera, EBEF hobetua zuten pazienteak sartu ziren (% 18,4; aurretik EBEF \leq 40 zuten), eta, beraz, termino absolutuetan, efektuaren gainestimizazioa egon daiteke. Horregatik guztiagatik, DAParen efikaziarik eta segurtasunari buruzko datuak ezin dira estrapolatu DELIVER saiakuntzan sartutako populazioez bestelakoetara. Onura, batez ere, NYHA II klasean ikusten da, partaide ziren paziente gehienak klase funtzional horretan baitzeuden. Saiakuntza klinikoetan NYHA IV klase funtzionalako paziente gutxi izan denez (% 0,3), baliteke lortutako onura populazio talde horretara ez hedatzeko modukoa izatea.

Ondorio gisa, esan daiteke DAPA, ohiko tratamendurekin batera, tratamendu-aukera bat dela BG kroniko sintomatiko egonkorra duten pazienteentzat: bai BG-EFm (EBEF \leq 40) duten pazienteentzat, bai BG-EFzm eta BG-EFk (EBEF $>$ 40) duten pazienteentzat, kardiopatia estrukturalarekin eta NT-proBNParen maila plasmatikoki handiarekin. Bai BG-EFm-an, bai BG-EFzm eta BG-EFk-n, beharrezkoa da sintomen, komorbilitateen eta arrisku kardiobaskularreko faktoreen kontrol optimo bat.

Ondorio gisa, esan daiteke DAPA tratamendu-aukera bat dela paziente hauentzat: BG-EFzm eta BG-EFk (EBEF $>$ 40) dutenak, kardiopatia estrukturalarekin eta NT-proBNParen maila plasmatikoki handiarekin. Beharrezkoa da sintomen (diuretikoa...), komorbilitateen eta arrisku kardiobaskularreko faktoreen kontrol optimo bat.

Erreferentzia bibliografiko guztiak hemen daude eskuragarri:
[Informe de Posicionamiento Terapéutico de dapagliflozina \(Forxiga®/Edistride®\) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca preservada y ligeramente reducida en pacientes adultos \(IPT-196/V1/07112023\)](#)



Informe de evaluación completo:

<http://www.euskadi.eus/gobierno-vasco/cevime/>



DAPAGLIFLOZINA

**En insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y ligeramente reducida
Sí, pero... 4 de cada 10 de tus pacientes no cumpliría criterios de inclusión**

Nombre comercial y presentación:

▼ FORXIGA®, EDISTRIDE®
(ASTRAZENECA AB)

10 mg, 28 comprimidos (46,02 €)

Excipiente declaración obligatoria: Lactosa anhidra

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de evaluación: Noviembre 2023

Fecha de financiación nueva indicación: Octubre 2023

Procedimiento de autorización: Centralizado

La dapagliflozina (DAPA) 10 mg estaba ya autorizada para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Enfermedad Renal Crónica (ERC) e Insuficiencia Cardíaca (IC) con Fracción de Eyección reducida (IC-FER) (FEVI \leq 40%) y se ha autorizado una extensión de indicación para todos los pacientes adultos con IC crónica sintomática, incluyendo también a aquellos con IC con FEVI $>$ 40%.

La DAPA y la empagliflozina (EMPA) son los únicos inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) con la indicación autorizada en el tratamiento de la IC crónica sintomática en adultos.

La eficacia de la DAPA en la IC-FE ligeramente reducida (IC-FE_l) o IC-FE preservada (IC-FE_p) (FEVI $>$ 40%) ha sido evaluada en el ensayo clínico DELIVER: aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo. Los pacientes debían de cumplir los siguientes criterios de inclusión: NYHA II-IV y FEVI $>$ 40% y con evidencia de cardiopatía estructural y niveles altos de NT-proBNP. La variable principal combinada fue el tiempo hasta el primer evento de empeoramiento de la IC (hospitalización por IC o visita a urgencias por IC) o muerte por evento cardiovascular (CV) obteniéndose un HR 0,82 (IC95%: 0,73-0,92), lo que representa una RAR del 3,1% y un NNT de 32 (IC95%: 20-71) a los 28 meses. La magnitud del efecto se considera clínicamente relevante.

Los resultados sugieren que el beneficio de DAPA en el estudio DELIVER se obtiene principalmente a expensas de la reducción en las hospitalizaciones por IC (HR 0,77; IC95%: 0,67-0,89). Respecto a la mortalidad cardiovascular, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre DAPA y placebo (HR 0,88; IC95%: 0,74-1,05). En el análisis por subgrupos, el beneficio se observó en pacientes con y sin DM2. No se han encontrado comparaciones directas entre DAPA y EMPA en esta indicación.

El perfil de seguridad de DAPA en pacientes con IC FEVI $>$ 40% fue consistente y muy similar con el observado en pacientes con IC y FEVI \leq 40% con y sin DM2, sin que hayan surgido nuevas preocupaciones de seguridad.

La DAPA junto con el control óptimo de los síntomas, de las comorbilidades y de los factores de riesgo CV es una opción de tratamiento para pacientes con IC-FE_l o IC-FE_p (FEVI $>$ 40%) con cardiopatía estructural y niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP. No obstante, DAPA se ha estudiado en una población específica y sólo el 60% de los pacientes inicialmente reclutados en el ensayo DELIVER cumplieron con los criterios de inclusión (la mayoría de los excluidos no cumplían criterios principalmente en relación a los niveles de NT-proBNP). Es por ello que los datos de eficacia y seguridad de la DAPA no son extrapolables a otras poblaciones diferentes a las incluidas en los ensayos clínicos. La escasa representación en los ensayos clínicos de pacientes en clase funcional NYHA IV (0,3%) podría no hacer extensible su beneficio a este grupo de población.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

APORTA
EN SITUACIONES
CONCRETAS

No supone
un avance
terapéutico

No Valorable:
Información
Insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Leire Gil, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Mónica Martínez, Carmela Mozo, Isabel Porras, Guadalupe Rivero.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de AP, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Castilla y León, Navarra y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

INDICACIÓN^{12,15}

La DAPA 10 mg estaba ya autorizada para el tratamiento de la DM2, ERC e IC-FEr (FEVI \leq 40%) y se ha autorizado una extensión de indicación para todos los pacientes adultos con IC crónica sintomática, incluyendo también a aquellos con IC con FEVI $>$ 40%. Esta extensión de indicación, IC-FElr e IC-FEp, es el objetivo de evaluación de esta Ficha.

En IC está financiada tanto en pacientes con IC-FEr (FEVI \leq 40%) no controlados con las terapias actuales recomendadas para IC-FEr (IECA o ARA II en combinación con BB y un ARM; salvo intolerancia o contraindicación a los mismos) como en el tratamiento de pacientes con IC-FElr y IC-FEp (FEVI $>$ 40%), sintomáticos y con NT-proBNP elevado.

MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA¹⁵

No está claro el mecanismo por el cual la DAPA mejora el pronóstico de los pacientes con IC y parece no tener relación directa con su efecto hipoglucemiante. La DAPA inhibe de forma selectiva el SGLT-2, incrementando moderadamente la diuresis osmótica, lo que conllevaría una reducción del volumen plasmático y del extravascular, y una disminución leve de la tensión arterial. Todo ello podría aliviar la precarga y poscarga ventricular, teniendo un efecto beneficioso sobre el remodelado cardíaco.

Posología: dosis de 10 mg/día, con o sin alimentos. No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con edad avanzada, o con insuficiencia renal. No se recomienda iniciar el tratamiento con DAPA en pacientes con FGe $<$ 25 ml/min. En caso de insuficiencia hepática grave, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg/día (presentación no comercializada). Los comprimidos de 10 mg no deben partirse.

EFICACIA CLÍNICA^{13,14}

La eficacia de DAPA en IC-FElr o IC-FEp ha sido evaluada en un ensayo clínico fase III (DELIVER), aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: tener clase funcional NYHA II-IV y FEVI $>$ 40% y con evidencia de cardiopatía estructural (hipertrofia ventricular izquierda o agrandamiento de la aurícula izquierda) y niveles de NT-proBNP $>$ 300 pg/ml sin fibrilación auricular (FA), o NT-proBNP $>$ 600 pg/ml con FA. El objetivo principal fue evaluar el efecto de la DAPA, añadida a la terapia estándar, sobre el riesgo de muerte CV y empeoramiento de la IC.

Se incluyeron 6.263 pacientes de los cuales un 56,1% eran hombres, media de edad de 71 años, mayoritariamente de raza blanca (71%), el 75,3% en clase NYHA II, el 45% con DM2, el 42,2% con FA y un 49% con FGe $<$ 60 ml/min/1,73m². La mediana de FEVI fue 54% y un 18,4% de los pacientes presentaban una FEVI mejorada (con antecedentes de FEVI \leq 40%). La mediana de NT-proBNP fue del 1.011 pg/ml. Respecto al tratamiento de base para la IC, el 97,8% recibieron diuréticos, mayoritariamente uno de asa, el 82,7% un BB, el 77,2% un IECA/ARA II/ARNI y el 42,6% un ARM.

Se excluyeron, entre otros, a pacientes con FGe $<$ 25 ml/min/1,73 m², con cardiopatías infiltrativas, con DM1, con hipotensión (TAS $<$ 95 mmHg) y con eventos CV graves en las 12 semanas previas.

La variable principal combinada fue el tiempo hasta el primer evento de empeoramiento de la IC (hospitalización por IC o visita a urgencias por IC) o muerte por evento CV, obteniéndose un HR 0,82 (IC95%: 0,73-0,92), con una RAR de 3,1% y un NNT de 32 (IC95%: 20-71) durante una mediana de seguimiento de 28 meses. El beneficio se observó en el subgrupo de pacientes con y sin DM2 y comenzó en los primeros meses manteniéndose durante el estudio.

La reducción en los ingresos hospitalarios por IC parece contribuir de forma mayoritaria al efecto observado (HR 0,77; IC95%: 0,67-0,89). Respecto a la mortalidad cardiovascular, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre DAPA y placebo (HR 0,88; IC95%: 0,74-1,05).

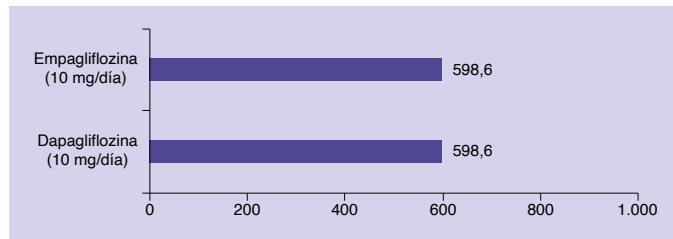
SEGURIDAD¹³

El perfil de seguridad de la DAPA en pacientes con IC FEVI $>$ 40% es consistente y muy similar al observado en el tratamiento de pacientes con IC y FEVI \leq 40% con y sin DM2.

El porcentaje de eventos adversos (EA) fue similar en los grupos de DAPA y placebo, siendo la proporción de EA graves del 43,5% y 45,5%, respectivamente. Los más frecuentes en ambos grupos fueron los relacionados con la IC, neumonía y COVID-19. No se observaron diferencias entre los dos grupos (DAPA vs. placebo) en: incidencia de infecciones del tracto urinario, depleción de volumen, EA graves renales, insuficiencia renal aguda, amputaciones no traumáticas, angina inestable, infarto de miocardio o cualquier accidente cerebrovascular.

La interrupción del tratamiento debido a EA fue similar en ambos grupos (13,6% DAPA vs. 15,5% placebo), siendo el motivo más frecuente el empeoramiento de la IC. Hubo un mayor porcentaje de EA en los subgrupos de mayor edad, lo que es coherente con el mayor riesgo de sufrir una depleción de volumen y/o función renal deteriorada, así como de estar bajo tratamiento con diuréticos y antihipertensivos.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO (€)



Fuente: Nomenclátor, abril 2024.

LUGAR EN TERAPÉUTICA¹⁰⁻¹⁴

La EMPA y la DAPA son los iSGLT-2 con la indicación autorizada en el tratamiento de la IC crónica sintomática. No se han encontrado comparaciones directas entre ambas en esta indicación.

En el estudio DELIVER, en pacientes con IC sintomática y una FEVI $>$ 40%, la DAPA ha demostrado beneficio en la variable principal combinada de tiempo hasta muerte por evento CV o empeoramiento de la IC (hospitalización o visita a urgencias por IC) (RAR: 3,1%; NNT=32, durante los 28 meses de mediana de seguimiento). Estos resultados se consideran clínicamente relevantes y en línea con el beneficio que ha demostrado EMPA en el estudio EMPEROR-Preserved (RAR: 3,3%; NNT=31, durante una mediana de seguimiento de 26,2 meses para la variable principal combinada, similar a la del estudio DELIVER sin incluir visitas a urgencias).

Los resultados de ambos estudios sugieren que el beneficio de DAPA y EMPA podría ser principalmente a expensas de la reducción en las hospitalizaciones por IC, no habiéndose hallado diferencias significativas en la mortalidad CV.

El efecto de DAPA en IC-FElr e IC-FEp es menor que el beneficio observado en IC-FEr en el ensayo DAPA-HF (RAR de 4,9% frente a placebo durante una mediana de seguimiento de 18 meses). Este diferente beneficio también se observó en los ensayos con EMPA.

La DAPA se ha estudiado en una población muy seleccionada y sólo el 60% de los pacientes inicialmente reclutados en el ensayo DELIVER cumplieron con los criterios de inclusión (en un 82% de los casos excluidos, el motivo de exclusión estuvo relacionado con los niveles de NT-proBNP). Además, se incluyó un 18,4% de pacientes con FEVI mejorada (con antecedentes de FEVI \leq 40%), con lo cual podría haber cierta sobreestimación del efecto en términos absolutos. Por todo ello, los datos de eficacia y seguridad de la DAPA no son extrapolables a otras poblaciones diferentes a las incluidas en el ensayo DELIVER. El beneficio se evidencia, fundamentalmente, en clase NYHA II, ya que la mayoría de los pacientes incluidos estaban en esta clase funcional. La escasa representación en los ensayos clínicos de pacientes en clase funcional NYHA IV (0,3%) podría no hacer extensible su beneficio a este grupo de población.

En conclusión, DAPA, añadida al tratamiento habitual, es una opción de tratamiento para pacientes con IC crónica sintomática estable, tanto en IC-FEr (FEVI \leq 40%), como en pacientes con IC-FElr e IC-FEp (FEVI $>$ 40%) con cardiopatía estructural y niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP. Tanto en IC-FEr como en IC-FElr y IC-FEp es necesario un control óptimo de los síntomas, de las comorbilidades y de los factores de riesgo cardiovascular.

En conclusión, DAPA es una opción de tratamiento en pacientes con IC-FElr e IC-FEp (FEVI $>$ 40%) con cardiopatía estructural y niveles plasmáticos elevados de NTproBNP. Es necesario un control óptimo de los síntomas (diuréticos, ...), de las comorbilidades y de los factores de riesgo cardiovascular.

Las referencias bibliográficas están disponibles en el Informe de Posicionamiento Terapéutico de dapagliflozina (Forxiga®/Edistride®) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca preservada y ligeramente reducida en pacientes adultos (IPT-196/V1/07112023)